

이소플라본 섭취수준이 폐경기 여성의 혈청내 지질 패턴 및 골다공증 예방에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과¹

연세대학교 대학원 식품영양학과²

이병석¹ · 원형재¹ · 이수경² · 최 윤² · 윤 선² · 박기현¹ · 조동제¹ · 송찬호¹

=Abstract=

The Effect of Isoflavone on Serum Lipid Profiles and Bone Markers in Postmenopausal Women

Byung Seok Lee, M.D.¹, Hyung Jae Won, M.D.¹, Soo Kyung Lee²,
Yoon Choi², Sun Yoon², Ki Hyun Park, M.D.¹,
Dong Je Cho, M.D.¹, Chan Ho Song, M.D.¹

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea¹

Department of Food and Nutrition, The graduate School, Yonsei University, Seoul, Korea²

Objectives : We investigated the effect of isoflavone on postmenopausal symptoms, urinary isoflavone excretion, serum lipid profiles and bone markers to know the effect of isoflavone in postmenopausal women.

Methods : 30 postmenopausal women took part in this study. They are divided into 3 subgroups according to the dose of isoflavone supplementation of 100mg/day, 150mg/day, and 200mg/day. Isoflavones were consumed for 6 months. Fasting serum total cholesterol, triglyceride(TG), low density lipoprotein(LDL), high density lipoprotein(HDL) cholesterol level, lipoprotein-a, osteocalcin, and urinary deoxypyridinoline levels were measured initially and 6 months after each isoflavone supplementations.

Result : The urinary isoflavone excretion was dose dependent in postmenopausal women and average 24-hr urinary recoveries of daidzein and genistein were approximately 15% and 7% respectively. isoflavone may not affect the serum total cholesterol, TG, LDL cholesterol, and lipoprotein-a levels. but isoflavone increase the HDL cholesterol level in each supplementation, especially increase significantly in 150mg from $48.6 \pm 8.2\text{mg/dl}$ to $57.3 \pm 9.9\text{mg/dl}$. isoflavone decrease the bone marker, but it is not significant statistically.

Conclusion : We suggest the isoflavone may beneficial effect on lipid profiles especially increasing serum HDL cholesterol level.

Keyword : Isoflavone, Lipid profile, Bone marker, Genistein, Daidzein

서 론

폐경은 유전적인 노화현상의 일종으로, 근본적인 원인은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았으나, 난소의 노화현상으로 그 기능의 저하로 인하여 에스트로겐 호르몬의 감소가 주된 원인으로 알려져 있다.¹

폐경기 이후 여성에게 있어서 호르몬 대체요법이 널리 사용되어 왔으나 이런 호르몬 요법시 에스트로겐 치료는 유방암의 위험을 증가시킬 수 있으며² 장기간 사용시에는 자궁암, 혈전질환, 담낭질환, 고혈압의 비율을 증가시킬 수 있다.³ 최근 폐경기 이후 호르몬요법을 대체할 수 있는 방법들에 관심이 집중되면서 파이토 에스트로겐(phytoestrogen)의 일종인 이소플라본(isoflavone)이 폐경기 이후 호르몬 요법을 대체할 수 있는 식물성 에스트로겐으로 주목을 받고 있다.^{4,5}

이소플라본은 대두(soy bean)에서 주로 발견되는 파이토 에스트로겐의 일종으로 이소플라본의 중요한 두가지 성분은 제니스틴(genistin)과 다이드진(daidzin)으로 estradiol 17 beta와 유사한 구조를 가지고 있으며 이소플라본의 질병예방효과에 대부분의 역할을 담당하고 있다.⁶(Fig. 1)

폐경과 관련된 질환의 예방과 완화의 효과면에서 이소플라본의 생리적 기능으로는 estrogenic activity, steroid metabolizing enzyme의 억제기능

(protein tyrosine kinase, 5-alpha reductase와 angiogenesis의 억제)에 의한 anticarcinogenic activity, atherosclerotic plaque 형성의 억제에 의한 관상동맥 질환의 예방, 그리고 항 산화기능 등이 있다.^{6,7,8,9}

가장 위험한 폐경기의 후기 증상으로는 심혈관계 질환과 골다공증을 들 수 있다. 심혈관계 질환 중 coronary artery disease는 현재 서구 사회 여성의 주된 사망원인 중 하나이다. 특히 폐경 이후 에스트로겐의 방어력 상실로 인한 심혈관 질환의 발생률이 증가하는 경향을 나타내고 있다. 젊은 여성이 수술로 인해 인위적으로 폐경이 되는 경우, 심혈관 질환의 발생률이 증가하는 현상은 이러한 이론을 뒷받침해 주고 있다. 대체적으로 임상 실험결과들은 폐경 이후 여성에게 에스트로겐이 혈청내 지질 패턴, endothelial cell function, vascular reactivity등에 이로운 효과가 있는 것으로 알려져 있다.^{10,11,12}

폐경 후 골다공증은 골 흡수 억제 작용이 줄어들면서 생기는 제 1형으로서, 동물 실험상 에스트로겐 결핍으로 골 표면의 활성 빈도의 증가와 약 2-3배의 세포 활성의 증가가 관찰된다. 폐경 후 골다공증이 진행됨에 따른 조직학적 변화를 관찰한 연구는 없지만, 난소 절제술 후 골 대사의 관찰로 간접적인 결과를 얻을 수 있다. 즉, 초기에는 골 흡수가 선행되고 그 후 평형을 맞추기 위하여 골 형성이 증가하는 골대사의 결합을 보인

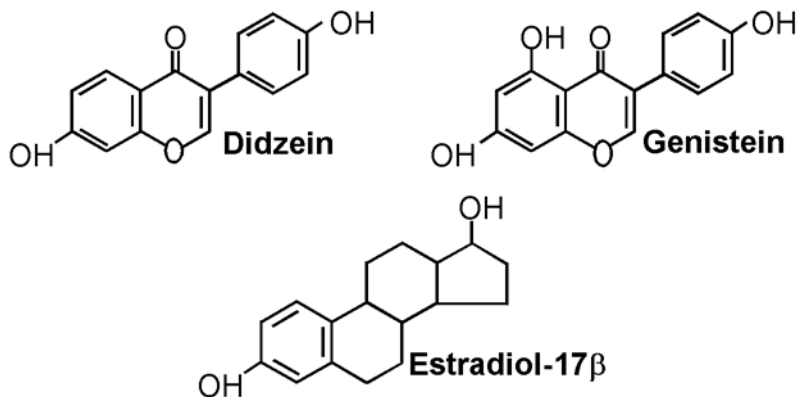


Fig. 1. Chemical structure of estradiol and 2 isoflavones

다. 일차적으로 에스트로겐 결핍은 bone turnover를 증가시켜 파골세포의 활동력 증가, 골흡수의 증가로 인한 골 손실을 유발하여 이차적으로 폐경기 여성에 있어 골 형성능력이 감소하게 되어 서서히 골 손실이 일어나는 것으로 보고되고 있다.^{13,14,15}

따라서 본 연구에서는 30명의 자연폐경된 여성을 대상으로 이소플라본 섭취용량에 따른 소변내 배설되는 이소플라본의 양을 비교 분석하고 이소플라본의 섭취수준에 따른 폐경기 여성의 혈청내 지질 패턴, 골 대사 지표를 분석함으로써 심혈관질환 및 골다공증 예방에 미치는 효과를 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년 3월부터 2001년 4월까지 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 산부인과를 방문하여 폐경후 호르몬 요법을 시행 받고자하는 여성중 이소플라본 대치요법에 동의하는 52명을 대상으로 하였다.

연구 대상자의 공통적인 요건으로는 최근 6개월동안 호르몬 대체요법이나 혈청 호르몬치에 변화를 줄 수 있는 약물(tamoxifen, steroid drug, bone active agent 등)을 복용하지 않은 사람을 대상으로 하였으며 영양소의 흡수에 지장을 줄 수 있는 장관 질환이 있는 사람은 제외하였고 비 흡연자이고 음주하는 경우 가끔 소량씩 하는 사람만을 대상으로 하였다. 또한 음식물에 과민반응이 있거나 내분비 계통이나 부인과적으로 만성질환이 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 총 52명의 대상자중 공통요건에서 제외되거나 추적관찰이 불가능한 22명을 제외한 총 30명을 최종 대상군으로 하였다. 대상군은 이소플라본의 섭취수준에 따라 3개의 군(100mg/day n=11, 150mg/day n=9, 200mg/day n=10)으로 나누어 6개월간 이소플라본을 섭취하게 하였다.

2. 연구방법

1) 이소플라본 보충제의 준비

본 연구에 사용한 이소플라본은 (주)풀무원에서 제공받았으며, 40% 이소플라본으로 daidzin : genistin = 1 : 1로 함유되어 있었다. 100mg과 150mg의 이소플라본 캡슐을 만들어 사용 하였으며, 200mg은 100mg을 2알 섭취하는 것으로 하였다.

2) 설문 조사

설문지를 통하여 연구 대상자들의 사회인구학적 특성으로 연령, 직업, 교육정도에 대하여 조사하였고 건강관련요인으로는 신장, 체중, 초경 나이, 폐경 나이, 임신 및 출산력, 폐경후 경과 기간, 체질량 지수, 약제의 복용여부 및 종류등을 조사하였다.

3) 이소플라본 섭취 수준에 따른 소변 내 배설량 분석

이소플라본 섭취전과 각 용량별 이소플라본 섭취 1주후 24시간 소변을 수집하였다. 수집된 소변은 0.3gm ascorbic acid와 0.3gm boric acid를 첨가한 urine pack에 수집하였으며, 수집된 소변은 -20℃에 보관하였다. 수집된 소변의 전처리 및 분석 방법은 Ed Hui의 방법을 참고로 하였다.¹⁶

4) 혈액의 채취 및 혈청내 호르몬 분석

모든 연구 대상자들로부터 이소플라본 섭취전과 6개월간 이소플라본 섭취후 오전 공복시 혈액을 각각 15ml씩 수집하였다. 수집한 혈액은 원심 분리하여 혈청을 채취한후 혈액 자동 분석 기기 (Autoanalyzer, Chiron Co.)를 사용하여 주성지방, 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤을 측정하고, Friedwald의 계산식에 의해 LDL-콜레스테롤의 농도를 산출하였다.¹⁷

5) 혈청내 osteocalcin 농도 측정

혈청내 osteocalcin의 농도는 방사능 표지인자인 ¹²⁵I를 포함한 쥐의 osteocalcin(rat ¹²⁵I-labeled osteocalcin)과 염소의 항 쥐 osteocalcin 항체(goat anti-rat osteocalcin antibody), 당나귀의 항 염소 2차 항체(donkey anti-goat second antibody)를 이용한 방사선 면역 측정법(radioimmunoassay)을 이용하였다.

6) 소변내 deoxypyridinoline 배설량의 측정
deoxypyridinoline의 배설량은 쥐의 단클론 항 deoxypyridinoline 항체(rat monoclonal anti-deoxypyridinoline antibody)가 피복된 polystyrene tube와 방사능 표지인자인 ^{125}I 를 포함한 deoxypyridinoline(^{125}I -labeled deoxypyridinoline)을 이용한 경쟁적 방사선 면역 측정법(competitive radioimmunoassay)을 이용하였다.

3. 통계 분석

자료 분석은 SPSS program을 이용하여 통계분석을 시행하였다. 평균, 표준편차, 범위등을 구하였으며 조사 대상자의 이소플라본 섭취 수준과 소변내 배설량 및 이소플라본 섭취수준에 따른 혈청 내 지질 패턴, 골 대사 지표의 변화를 분석하기 위해 correlation, t-test를 시행하였고 $p<0.05$ 인 경우만 유의하게 판정하였다.

연구결과

1. 대상군의 일반적 특징

이소플라본의 섭취 수준에 따른 각 대상군의 연령, 신장, 체중, 체질량 지수, 초경과 폐경 나이, 출산력에 있어서 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.(Table 1)

2. 이소플라본 섭취 수준과 소변 내 배설량

이소플라본 섭취 후 각 섭취 수준별 소변 내 이소플라본 배설량은 Table 2와 같다. 하루 100mg 씩 섭취한 군의 경우 소변 내 daidzein 배설량은 $6.91 \pm 4.03\text{mg/mg cre}$ 이었으며, genistein 배설량은 $2.63 \pm 1.34\text{mg/mg cre}$ 이었다. 소변내 이소플라본 recovery는 daidzein이 13.8%, genistein이 5.27%이었다. 하루 150mg씩 섭취한 군의 경우 배설량은 daidzein, genistein 각각 $10.0 \pm 7.13\text{mg/mg cre}$, $4.05 \pm 2.38\text{mg/mg cre}$ 으로 증가하였으나 소변내 이소플라본 recovery는 100mg섭취군과 비슷한 경향을 나타내었다. 하루 200mg씩 섭취한 군의 경우 배설량은 daidzein, genistein 각각 $15.6 \pm 10.0\text{mg/mg cre}$, $8.18 \pm 5.91\text{mg/mg cre}$ 으로 증가하였고 소변내 이소플라본 각각 15.6%, 8.18%로 100mg과 150mg 섭취 군 보다 recovery 정도가 높았다.(Table 2)

Table 1. Baseline participant characteristics

Characteristics	Isoflavone intake		
	100mg/day(n=11)	150mg/day(n=9)	200mg/day(n=10)
Age	51.5 ± 9.2	51.1 ± 4.7	54.8 ± 4.4
Height(cm)	157.8 ± 1.9	158.1 ± 3.0	157.0 ± 2.9
Weight(kg)	54.7 ± 5.6	60.0 ± 5.7	54.7 ± 7.2
BMI(kg/m ²)	21.96 ± 2.0	23.99 ± 2.2	22.2 ± 2.8
Menarche(y)	14.4 ± 1.5	14.6 ± 1.0	13.8 ± 0.8
Menopause(y)	48.8 ± 8.0	48.9 ± 3.7	49.0 ± 5.3
Years since menopause	4.3 ± 3.5	5.6 ± 4.8	5.8 ± 5.0
Number of children	2.4 ± 1.5	2.1 ± 0.7	2.6 ± 0.5

Table 2. 24hr urinary isoflavone excretion after isoflavone supplement

Isoflavone intake (mg/day)	Excretion(mg/mg cre)		Recovery(%)	
	Daidzein	Genistein	Daizein	Genistein
100	6.91 ± 4.03	2.63 ± 1.34	13.8 ± 8.05	5.27 ± 2.68
150	10.0 ± 7.13	4.05 ± 2.38	13.4 ± 9.51	5.40 ± 3.17
200	15.6 ± 10.0	8.18 ± 5.91	15.6 ± 10.0	8.18 ± 5.91
(Mean \pm SD)				

3. 이소플라본 섭취수준이 혈청 내 지질 패턴에 미치는 영향

혈청내 지질 패턴의 변화중 total cholesterol level은 100, 200mg/day 이소플라본 섭취 6개월후 각각 213.2 ± 32.2 mg/dl에서 193.2 ± 34.7 mg/dl로, 216.6 ± 34.2 mg/dl에서 198.0 ± 46.9 mg/dl로 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. LDL cholesterol level은 100, 200mg/day 이소플라본 섭취 6개월후 각각 133.4 ± 21.6 mg/dl에서 122.2 ± 16.2 mg/dl로, 141.0 ± 57.5 mg/dl에서 121.0 ± 45.3 mg/dl로 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. HDL cholesterol level은 100, 150, 200mg/day 이소플라본 섭취 6개월후 각각 49.6 ± 17.4 mg/dl에서 52.4 ± 11.8 mg/dl로, 48.6 ± 8.2 mg/dl에서 57.3 ± 9.9 mg/dl로, 59.2 ± 10.6 mg/dl에서 64.6 ± 8.1 mg/dl로 증가하는 경향을 보였으며 특히 150mg/day 이소플라본 섭취시 통계적으로 유의하게($p < 0.05$) 증가하는 소견을 보였다.(Table 3)

4. 이소플라본 섭취수준이 골다공증 예방에 미

치는 영향

골다공증 예방에 미치는 영향을 알아보기 위해 시행한 골 대사 지표중 소변내 Deoxypyridinoline level은 100, 150, 200mg/day 이소플라본 섭취 6개월후 각각 6.0 ± 2.3 nmol/mmol에서 5.0 ± 2.5 nmol/mmol로, 9.3 ± 11.5 nmol/mmol에서 5.5 ± 2.0 nmol/mmol로, 6.9 ± 2.7 nmol/mmol에서 6.1 ± 1.8 nmol/mmol로 감소하는 경향을 보였다. 혈청내 Osteocalcin level은 이소플라본 섭취 6개월후 각각 13.9 ± 6.9 nmol/mmol에서 10.8 ± 3.1 nmol/mmol로, 14.3 ± 8.4 nmol/mmol에서 12.2 ± 4.6 nmol/mmol로, 17.8 ± 16.8 nmol/mmol에서 15.4 ± 12.7 nmol/mmol로 감소하는 경향을 보여 bone turnover를 감소시키는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 못하였다.(Table 4)

고 찰

파이토 에스트로겐(phytoestrogen)은 식물체에 있는 diphenolic 화합물로서 그 구조와 기능이

Table 3. Lipid profiles at baseline and 6 months follow up

	Isoflavone intake		
	100mg/day(n=11)	150mg/day(n=11)	200mg/day(n=11)
Total cholesterol(mg/dl)			
baseline	213.2 ± 32.2	175.6 ± 37.5	216.6 ± 44.6
follow up	193.2 ± 34.7	190.9 ± 49.9	198.0 ± 46.9
Triglyceride(mg/dl)			
baseline	159.0 ± 89.0	137.7 ± 58.3	132.2 ± 65.6
follow up	164.6 ± 71.5	137.3 ± 55.1	120.6 ± 58.8
LDL cholesterol(mg/dl)			
baseline	133.4 ± 21.6	115.9 ± 34.1	141.0 ± 57.5
follow up	122.2 ± 16.2	125.2 ± 44.07	121.0 ± 45.3
HDL cholesterol(mg/dl)			
baseline	49.6 ± 17.4	48.6 ± 8.2	59.2 ± 10.6
follow up	52.4 ± 11.8	$57.3 \pm 9.9^{\#}$	64.6 ± 8.1
HDL/LDL			
baseline	0.38	0.44	0.53
follow up	0.43	0.49	0.61
Lipoprotein-a(mg/dl)			
baseline	33.9 ± 6.9	10.3 ± 4.3	10.2 ± 4.2
follow up	46.0 ± 28.6	10.9 ± 5.9	11.5 ± 5.3

[#] P<0.05 (Mean \pm SD)

Table 4. Bone markers at baseline and 6 months follow up

	Isoflavone intake		
	100mg/day(n=11)	150mg/day(n=9)	200mg/day(n=10)
Osteocalcin(ng/ml)			
baseline	13.9±6.9	14.3±8.4	17.8±16.8
follow up	10.8±3.1	12.2±4.6	15.4±12.7
Deoxypyridinoline(nmol/mmol)			
baseline	6.0±2.3	9.3±11.5	6.9±2.7
follow up	5.0±2.5	5.5±2.0	6.1±1.8

(Mean±SD)

estradiol과 매우 흡사하다. phytoestrogen의 주된 종류는 이소플라본, lignans, coumestants가 있다. 주요 공급원으로는 soybean, cereals, flaxseed와 같은 oilseed, 그리고 alfalfa등이 있다. phytoestrogen중 가장 많은 연구가 이루어진 분야가 이소플라본이다. 이소플라본의 활성형태는 대부분 genistein과 daidzein이다. 이들 요소는 선택적인 estrogenic effect를 가진다. 즉, 어떤 조직에서는 proestrogenic response를 나타내며, 다른 조직에서는 반대로 estrogenic effect를 저해한다. 이러한 선택적인 estrogenic effect 이론은 최근 estrogenic receptor의 second subtype의 발견으로 지지되고 있다.^{18,19} Estrogen effect는 이소플라본이 estrogen receptor와 결합하는 친화력에 의존한다. 구조적으로 이소플라본의 aromatic ring과 hydroxyl group의 특별한 위치에 의해 결정된다.²⁰ Estradiol과 비교했을 때, estrogen receptor의 결합력은 genistein이 100배, daidzein이 100배정도 상대적으로 친화력이 낮다.²¹ 그럼에도 불구하고, 식이로 섭취되는 이소플라본의 농도로 biologic effect를 나타낼 수 있다. Antiestrogenic 효과는 gonadotrophins와 함께 저해 작용, estrogen 합성 저해, estrogen-binding protein 합성 저해작용 등으로 인해 estrogen receptor에 경쟁적 저해작용을 하는 것으로 볼 수 있다.

이소플라본은 glycosides 형태 (genistin, daidzin)에서는 불활성을 나타내지만, aglycones 형태 (genistein, daidzein)에서는 활성을 가진다. 장에서 흡수되는 양은 개인차가 있으며, 이는 식이섬유소나 장내 microflora의 함량에 따라 흡수율에 차이를 보인다. 흡수된 이소플라본은 다시 glucuronides

와 reconstituted되며 소변으로 배설된다.²²

phytoestrogen과 대사물질의 농도는 혈액, 소변 및 다른 체액에서도 측정이 가능하다. 식이로 섭취된 이소플라본은 위장내의 flora, 항생제, 장질환 등에 따라 대사가 조절되며, 따라서 bioavailability에 차이가 나타난다.²¹

이소플라본의 섭취수준과 소변 내 배설량에 대한 연구는 국외에서 많이 수행되었다. Xu등(1994)은 12명의 젊은 여성을 대상으로 0.4, 1.3, 2.0mg/kg body weight의 이소플라본 single dose를 섭취시킨후 소변 내 배설량을 분석한 결과, 소변 내 이소플라본의 배설량은 용량에 의존하는 것으로 나타났으며, 24시간 소변에서 전체 섭취한 이소플라본의 15-20%가 배설되었고 daidzein과 genistein의 recovery는 각각 21%와 9%로 보고하였다.²³ Susan등도 이소플라본의 용량에 따른 소변 내 배설량은 낮은 수준의 용량을 섭취했을 경우에도 용량이 높아질수록 소변내 배설량도 많아지는 정의를 관계를 나타낸다고 하였다.²⁴ 이와같이 이소플라본의 대사는 소변 내 배설되는 이소플라본 대사물질과 밀접한 관련이 있으며 본 연구에서도 100mg과 150mg의 이소플라본 섭취 시 소변 내 배설량과 유의적인 정의관계를 나타내고 있으나, 200mg의 경우 다른 연구결과들과 상반되는 결과를 나타내고 있어 이에 대한 연구가 필요하리라 생각된다.

여러 실험 결과 이소플라본이 함유된 대두식품의 섭취가 동맥경화증을 감소시키는 것으로 보고하고 있다. 또한 역학조사에서도 대두식품을 많이 섭취하는 아시아인이 서구인 보다 관상동맥

질환으로 인한 사망률이 현저히 낮은 것을 알 수 있다.²⁵ 이소플라본이 함유된 대두 식품이 심혈관 질환 예방에 어떠한 기전으로 효과를 나타내는지 는 아직 명확히 밝혀진 바 는 없으나 Meng등이 보고한 바 에 따르면 이소플라본을 섭취한 군의 LDL콜레스테롤이 그렇지 않은 군 보다 산화가 덜 된다는 것을 관찰하였다. 따라서 이소플라본이 에 스트로겐과 유사하게 작용하여 이소플라본 섭취 시 LDL콜레스테롤이 산화에 저항성을 가지게되어 LDL콜레스테롤이 산화되어 동맥벽에 침착되는 과정을 방지하여 심혈관계 질환을 예방하는 것이 아닌가 생각되고 있다.^{26,27} Crouse등은 92명의 남 성과 62명의 여성을 대상으로 카세인(casein)과 이 소플라본이 함유되지 않은 대두단백, 그리고 3가 지 다른 용량(25, 42, 58mg)의 이소플라본을 함유 한 대두단백을 무작위로 나누어 섭취시킨 결과 이소플라본을 함유한 대두단백을 섭취시킨 군에 서 용량 의존적으로 혈청내 총 콜레스테롤치와 LDL콜레스테롤치가 낮아지는 것을 보고 하였다.²⁸ Potter등도 이와 유사한 결과를 발표하였다.²⁹ 본 연구에서도 통계적으로 유의하지는 않았으나 100 mg과 200mg의 이소플라본을 섭취한 군에서 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL콜레스테롤치가 감소하 는 것을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과는 이소플 라본의 섭취가 폐경기 여성의 심혈관계 질환, 특 히 관상동맥 질환에 효과가 있는 것을 알 수 있 다. 그러나 150mg의 이소플라본을 섭취한 군에서 는 총 콜레스테롤과 LDL콜레스테롤치가 오히려 상승하는 결과를 보였는데 이는 아마도 그 대상 군의 수가 적고 대상자들의 식이 섭취 제한을 고 려하였으나 잘 지켜지지 못한 것이 원인으로 생 각된다.

본 연구에서 한가지 특이한 점은 위의 외국연구와는 달리 이소플라본 섭취수준에 따라 HDL콜레스테롤치와 HDL/LDL의 비가 증가하는 경향을 보임다는 것 이다. 특히 150mg의 이소플라본을 섭취하였을 경우 통계적으로 유의하게 HDL콜레스테롤치가 증가하는 것을 알 수 있었다. HDL콜레스테롤치의 증가가 폐경기 여성의 심혈관계 질환 예방에 도움을 줄 수 있을것으로 생각되나 아직까지 어떤 기전으로 이소플라본이 HDL콜레스테롤치를 상승시키는지에 대해 알려진 바가 없다.

반대로 이소플라본의 섭취가 HDL콜레스테롤치에 영향을 주지 않는다는 보고도 있어 이에대한 연구가 필요하리라 생각된다.

폐경기이후 골다공증은 bone turnover의 증가 즉, 조골세포의 활성을 나타내는 혈청내 osteocalcin의 증가와 골 재흡수를 나타내는 지표인 소변내 deoxypyridinoline 배설의 증가로 간접적으로 알 수가 있다.^{30,31} 본 연구에서도 100, 150, 200mg의 이소플라본을 섭취하였을 때 통계적으로 유의하지는 않았으나 혈청내 osteocalcin과 소변내 deoxypyridinoline의 배설이 감소하는 소견을 보여 이소플라본의 섭취가 폐경기 이후 여성에 있어 골다공증 예방에 도움을 주는 것으로 생각된다. Christel등이 쥐를 이용한 동물 실험에서도 양측 난소를 절제한 쥐에서 이소플라본을 섭취시켰을 때 그렇지 않은 군 보다 혈청 내 osteocalcin과 소변 내 deoxypyridinoline의 배설량이 감소하여 결과적으로 bone turnover를 감소 시킴으로서 골다공증 예방에 있는 것으로 보고 하였다. 그러나 이소플라본을 섭취시킨 군과 그렇지 않은 군에서 골밀도 검사상 차이를 보이지 않아 이소플라본의 섭취가 이미 진행된 골다공증의 치료에는 효과가 없는 것으로 보고하였다.³² 본 연구에서도 이소플라본 섭취가 bone turnover를 감소 시킴으로서 골다공증 예방에 효과가 있는 것으로 생각되며 폐경기 여성에 있어 이소플라본의 섭취가 이미 진행된 골다공증의 치료에 효과가 있는지 알아 보기 위해 장기적인 골밀도 검사를 통해 비교 해 볼 필요가 있을것으로 생각 된다.

이상과 같은 연구 결과로 이소플라본의 섭취가 폐경기 이후 골다공증의 예방과 혈청내 지질 패턴에 영향을 주어 심혈관계 질환 예방에 효과가 있는 것으로 생각되며 앞으로 좀 더 장기적이고 많은 대상을 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 참고 문헌 -

1. Weed, Susan. Wise woman way for the menopausal years. Ash Tree Publishing:58 & 133. 1992.

2. Rosen C, Bilezikian. Evolving toward a new paradigm for prevention of osteoporosis-The time is upon us. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9): 2782-83.
3. Alison M, Duncan, Kerry E.W, Modest hormonal effect of soy isoflavone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):3479-84.
4. Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogen. *J Clin Pharm Ther.* 1996;21:101-11.
5. Clarkson TB, Anthony MS, Williams JK. The potential of soybean phytoestrogens for postmenopausal hormone replacement therapy. 1998;217:365-8.
6. Alice L, Gisela W, Susan R. Clinical review-phytoestrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;83(2):297-303.
7. Bors W, Heller W, Michel C. Flavonoid and polyphenols. *Chemistry and Biology* In: Cadenas E, and Pocker L, *Handbook of Antioxidants*, Marcel Dekker, NY. 1996;409-466.
8. Kenneth DR, Classidy A. Dietary isoflavones: Biological effect and relevance to human health. *J Nutr.* 1999;129:758S-767S.
9. Alice L. Phytoestrogens-what is the current knowledge. *Aust Fam Physician.* 1998;27(Suppl 1): S47-S51.
10. Grodstein F, Stampfer MS, Manson JE. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.
11. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265:1861-67.
12. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease : a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20:47-63.
13. Stepan JJ, Pospichal J, Presl J. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal woman. *Bone* 1987; 8: 279-84.
14. Fanti P, Monier-fauagere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D, et al. The phytoestrogen genistein reduce bone loss in short term ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 1988; 8(3): 274-81.
15. Ishida H, Useugi T, Hirai K, Toda TK, Nukaya H, Yokotsuka K, et al. Preventive effect of the plant isoflavone, daidzein and genistein on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium deficient diet. *Biol Pharm Bull* 1998; 21(1):62-6.
16. Ed Hui. Determination of genistein and daidzein in human urine by high performance liquid chromatography(HPLC). *Clinical nutrition research unit UCLA school of medicine.* 1997.
17. Folch L, Lees M, Stanley S. A simple method for isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biol Chem.* 1957; 226:497-509.
18. Paech K, Webb P, Kuiper G. Differential ligand activation of estrogen receptors ER-alpha and ER-beta at AP1 site. *Science.* 1997; 277:1508-10.
19. Foegh ML, Ramwell PW. Cardiovascular effects of estrogen : Implications of the discovery of the estrogen subtype beta. *Curr Op Neph HTN.* 1998; 7:83-9.
20. Martucci CP, Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther.* 1993; 57:237-57.
21. Adlercreutz H, Goldin BR, Gorbach SL. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J Nutr.* 1995; 70:757S-70S.
22. Kirkman LM, Lampe JW, Campbell DR, et al. Urinary lignan and isoflavonoid excretion in men and women consuming vegetable and soy diet. *Nutr Cancer.* 1995; 24:1-12.
23. Xu X. Daidzein is more bioavailable soymilk isoflavone than is genistein in adult women. *J Nutr.* 1994; 124:822-32.
24. Susan C. Urinary isoflavonoid excretion in human is dose dependent at low to moderate levels of soy protein consumption. *Am J Clin.* 1997; 66:46-51.
25. Fitzpatrick LA, Litin SC, Bell MR. The women's Health Initiative: a heart-to-HRT conversation(editorial). *Mayo Clin Proc.*2000; 75:559-61.
26. Meng QH, Lewis P, Wahala K, Adlercreutz H, Tikkanen MJ. Incorporation of esterified soybean isoflavone with antioxidant activity into low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1438: 369-76.
27. Sirtori CR, Lovati MR. Soy and cholesterol reduction : Clinical experience. *J Nutr.* 1995; 125: 598S-605S.

28. Crouse JR III, Terry JG, Morgan TM. Soy protein containing isoflavones reduces plasma concentrations of lipids and lipoproteins(abstract). Circulation. 1998; 97:816. Abstract17.
29. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effect on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 1998; 68(6,suppl):1375S-9S.
30. Mosekilde L. Assessing bone quality: animal models in preclinical osteoporosis research. Bone. 1995; 17:S343-S52.
31. Arjmand BH, Getinger MJ, Goyal NV, Alekel L, Hasler CM, Juma S, et al. Role of soy protein with normal or reduced isoflavone content in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats. Am J Clin Nutr. 1998; 68:S1358-S63.
32. Christel P, Catherine BP, Brigitte C, Patrice L, Marie D, Jean B et al. Soybean isoflavone dose dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. J Nutr. 2000; 131:723-8.

= 국문 초록 =

목 적 : 본 연구는 이소플라본(Pulmuone. Co, Seoul, Korea) 보충제의 섭취수준에 따른 폐경기 여성의 혈청 내 지질 패턴, 골 대사 지표를 분석함으로써 심혈관질환 및 골다공증 예방에 미치는 효과를 알아보고, 24시간 소변 내 이소플라본의 배설량에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 폐경여성 30명을 이소플라본 섭취 수준(100mg/day n=11, 150mg/day n=9, 200mg/day n=10)에 따라 3 group으로 나누어 6개월간 이소플라본을 섭취하게 한 후 섭취 전 측정된 혈청 내 지질 패턴, 골 대사 지표의 변화에 미치는 효과를 비교하였고, 24시간 소변 내 이소플라본의 배설량을 측정하였다.

결 과 : 이소플라본의 소변 내 배설량은 이소플라본의 섭취용량에 따라 증가하였으며 24시간 소변 내 이소플라본의 recovery는 genistein, daidzein 각각 15%, 7%정도인 것으로 나타났다. 혈청내 지질 패턴중 total cholesterol, TG, LDL cholesterol, 그리고 lipoprotein-a의 유의적인 변화는 없었으나 HDL cholesterol은 각 이소플라본 섭취수준에 따라 증가하는 경향을 보였고 특히 150mg에서 섭취 전 $48.6 \pm 8.2\text{mg/dl}$ 에서 $57.3 \pm 9.9\text{mg/dl}$ 로 통계적으로 유의하게 증가 하였다. 골 대사 지표인 혈청내 osteocalcin과 소변 내 deoxypyridinoline은 각 이소플라본 섭취 수준에 따라 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 변화는 없었다.

결 론 : 이소플라본 섭취가 혈청 내 지질 패턴 중 특히 HDL cholesterol치를 증가시켜 심혈관 질환의 예방에 효과가 있는 것으로 생각되며 앞으로 좀 더 장기적이고 많은 대상을 통한 연구가 필요할것으로 생각된다.

핵심단어 : 이소플라본, 지질패턴, 골 대사 지표, genistein, daidzein